



Sertolioma intra-abdominal em cão com repercussões sistêmicas e locais

Intra-abdominal Sertoli Cell Tumor in Dog with Local and Systemic Repercussions

Mirlla Baracho Ferreira, Keylla Suellen Batalha Rocha Fernandes, Alessandra Moreira da Silva, Kayana Cunha Marques, Brizza Zorayd Luz Lopes Rocha, José Artur Brilhante Bezerra & Kilder Dantas Filgueira

ABSTRACT

Background: In dogs, abdominal testes have higher risk of malignant transformation, and the Sertoli cell tumor is the most common type of testicular cancer in the species. This neoplasia can lead to an increase on estrogen production, causing a paraneoplastic feminization syndrome with dermatologic, behavioral and blood repercussions. When located inside the abdomen, the Sertoli cell tumor can compress adjacent organs, worsening the prognosis. Thus, this study aimed to report a case of an intra-abdominal Sertoli cell tumor in a dog associated to multiple organic complications.

Case: A 4-year-old male Shih-tzu was admitted at the Veterinary Hospital of Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), with a history of abdominal cryptorchidism and the development of dermatological signs, such as alopecia and hyperpigmentation, with an evolution of two months. At physical examination it was observed alopecia on lumbosacral region and on hind limbs, hyperpigmentation, gynecomastia and pendulous prepuce, suggestive of feminization syndrome. A firm mass was palpated on caudal abdomen. The following exams were requested: complete blood cell count, serum biochemistry (alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, creatinine and urea), abdominal ultrasonography and fine needle aspiration cytology of the abdominal mass. Hematological and biochemistry profile were within the normal range for the species. On the ultrasonography, regular and rounded structures were observed, suggesting ectopic testes (left testis: 2.37 x 2.95 cm; right testis: 1.92 x 1.38 cm). The left testis presented characteristics of malignant transformation. The cytology of the abdominal mass suggested Sertoli cell tumor. The dog was submitted to an exploratory laparotomy. The right testis was atrophied and its orchiectomy was performed. The contralateral testis was completely adhered to great vessels, such as abdominal aorta and caudal vena cava, and also to adjacent viscera. Thus, the exeresis of the tumor was not possible and fragments of the mass were collected and referred to histopathology. The left testicle presented tumoral polyedric cells, elongated at the longitudinal axis, propagating disorderly, and with central rounded nucleus, and a clear and vacuolar cytoplasm. It was also observed desmoplasia, anisocytosis, anisocariasis, nuclear atypia and evident nucleoli. The mitotic index was less than one mitotic figure/40x, with aberrant mitotic figures. The histopathological evaluation was compatible with Sertoli cell tumor, confirming the presumptive diagnosis. Chemotherapy was proposed, but the animal's owner refused. After four months the dog was readmitted presenting a series of complications due to the tumor growth, including bone marrow hypoplasia, gallbladder compression and hydronephrosis. Because of the poor prognosis and severity of complications a decision to euthanize the animal was made.

Discussion: Intra-abdominal Sertoli cell tumors have good prognosis when the diagnosis and surgical treatment are made early. Nevertheless, this neoplasia can be associated to critical and irreversible damages to various organs, such as bone marrow hypoplasia, and compression of abdominal organs when the tumor grows rapidly and invades adjacent structures, making the complete surgical exeresis impossible. Therefore, the orchiectomy of cryptorchidic dogs is recommended as soon as possible to prevent the development of testicular cancer in these animals.

Keywords: cryptorchidism, testicular neoplasia, *Canis lupus familiaris*.

Descritores: criptorquidismo, neoplasia testicular, *Canis lupus familiaris*.

INTRODUÇÃO

As neoplasias testiculares representam entre 86 a 91% de todas as enfermidades neoplásicas do sistema reprodutivo masculino, sendo os tumores de células de Sertoli (TCS), também denominados de sertoliomas, uma das proliferações com maior frequência [3].

Os testículos quando presentes na cavidade abdominal aumentam 14 vezes as chances de desenvolvimento de neoplasias testiculares, quando comparados com as gônadas dispostas em saco escrotal. O TCS é o tipo histológico mais frequente nos testículos ectópicos. Aproximadamente 70% dos sertoliomas são funcionais, com produção excessiva de estrógenos que desencadeia o surgimento da síndrome paraneoplásica feminizante [3,15].

As consequências do hiperestrogenismo decorrente do TCS equivalem a alterações comportamentais e dermatológicas [12]. Além disso, a mielotoxicose estrogênica tem sido relatada em 15% dos cães que manifestam hiperestrogenismo secundariamente ao sertolioma, sendo caracterizada por hipoplasia medular e anemia arregenerativa [16].

Embora sejam incomuns, as metástases também podem ocorrer (em pelo menos 10 a 14% dos casos), bem como aderências e compressão em órgãos intra-abdominais, o que pode ocasionar sequelas para fisiologia dos sistemas envolvidos [10,18]. Muitas vezes a exérese do tumor é suficientemente curativa, porém, para algumas situações pode haver impossibilidade de excisão cirúrgica, o que vem a refletir negativamente no prognóstico do paciente [3,15,18].

Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi relatar o caso de um cão portador de sertolioma intra-abdominal associado a múltiplas complicações orgânicas.

CASO

Um canino, macho, quatro anos de idade, da raça Shih-tzu, pesando 5,6 kg, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), situado na cidade de Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.

O animal apresentava o histórico de perda de pelos e escurecimento da pele há dois meses. Ao exame físico observaram-se áreas de rarefação pilosa em região lombo sacral e faces caudal e lateral dos membros pélvicos, hiperpigmentação em região perineal, ginecomastia generalizada e prepúcio pendular (Figura 1). O quadro era característico de síndrome da feminilização

(também reconhecida como dermatose secundária ao hormônio sexual, dermatopatia associada ao tumor funcional de células de Sertoli ou síndrome de feminização do macho canino). Os parâmetros vitais estavam dentro da normalidade. Na palpação abdominal, percebeu-se uma massa firme em região hipogástrica. Não eram evidenciados testículos nas regiões escrotal ou inguinal. Diante do histórico e dos sinais clínicos observados, suspeitou-se de sertolioma intra-abdominal.

Foram realizados exames complementares. Esses corresponderam a hemograma completo, bioquímica sérica, representada por alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia (UR) e creatinina (CR), além de ultrassonografia abdominal e citologia da massa palpável (pela técnica de punção aspirativa com agulha fina guiada por ultrassom). Na hematologia e bioquímica sanguínea não houve alterações significativas. Os achados ultrassonográficos revelaram estruturas de contornos regulares e arredondadas, homogêneas, medindo 2,37 x 2,95 cm e 1,92 x 1,38 cm. As imagens eram sugestivas de testículo ectópico, intra-abdominal, com possível formação neoplásica na gônada esquerda (Figura 2a). Na inspeção citológica, a amostra analisada apresentou-se constituída por células redondas, com numerosos vacúolos intracitoplasmáticos, figuras mitóticas atípicas e anisocariose. Os dados citológicos eram indicativos de sertolioma (Figura 2b).

Diante do resultado dos exames laboratoriais, optou-se em submeter o animal à celiotomia exploratória. No trans-operatório, constatou-se atrofia do testículo direito, procedendo-se a orquiectomia do mesmo. O órgão contralateral encontrava-se completamente aderido a grandes vasos, como a aorta abdominal e veia cava caudal, bem como a vísceras adjacentes (Figura 2c). Optou-se por realizar biópsia incisional na estrutura. O testículo direito assim como os fragmentos da gônada esquerda foram encaminhados para exame histopatológico. O padrão microscópico do primeiro foi compatível com degeneração testicular. Todavia, a avaliação da arquitetura tissular do testículo esquerdo exibiu células tumorais poliédricas, alongadas em seu eixo longitudinal, propagando-se de maneira desordenada, evidenciando núcleo redondo central e citoplasma claro e intensamente vacuolar. Elas apoiavam-se em estroma fibroso intensamente proliferado (desmoplasia). Evidenciavam-se anisocitose, anisocariose, atipia nuclear e nucléolos evidentes. O índice mitótico era menor que uma figura de mitose/40x, com figuras mi-

tóticas aberrantes. Tais achados microscópicos foram compatíveis com sertolioma (Figura 2d), confirmando o diagnóstico presuntivo.

Sugeriu-se ao tutor a realização de quimioterapia para o paciente canino, porém não houve autorização.

Após 4 meses do diagnóstico definitivo, o paciente retornou apresentando apatia, anorexia, mucosas hipocoradas e êmese. Como exames complementares foram solicitados hemograma completo, bioquímica sérica (ALT, FA, UR e CR), ultrassonografia abdominal e citologia da medula óssea. Na hematologia foram observados anemia arregenerativa (Hemácias: 4,56 milhões/mm³, Hemoglobina: 8,8 g/dL, Hematócrito: 29%, VCM: 63fL, CHCM: 31%) e trombocitopenia (Plaquetas: 145 mil/mm³). Na análise bioquímica, constataram-se azotemia (CR: 3,2 mg/dL, UR: 168 mg/dL) e hiperfosfatemia (FA: 973 UI/L). No exame ultrassonográfico observaram-se alterações sugestivas de hidronefrose (Figura 3a), bem como a presença de uma massa (Figura 3b) que delimitava-se desde a região hipogástrica

até a mesogástrica (com dimensões de 4,95 x 5,39 cm). A análise da medula óssea exibiu escassos precursores celulares da linhagem hematopoiética e maior quantidade de estroma, sugerindo hipoplasia medular (Figura 3c).

Em virtude da progressão da doença, com comprometimento de vísceras adjacentes a neoplasia, em associação a discrasias sanguíneas, o tutor optou pela eutanásia do canino. Não foi autorizada a realização de necropsia.

DISCUSSÃO

Nos cães criptorquídicos, os TCS ocorrem em aproximadamente 60% dos casos [3]. Uma vez que a temperatura abdominal é superior a do saco escrotal, pode haver destruição da maioria das células testiculares, exceto as células de Sertoli, justificando assim a relação entre o criptorquidismo abdominal e o desenvolvimento do sertolioma [2]. Tal situação foi corroborada no animal em discussão. Em um estudo, verificou-se que a média de idade para neoplasia testicular em cães foi de 10 anos [7].



Figura 1. Alterações em pele e anexos, decorrentes do hiperestrogenismo associado ao sertolioma intra-abdominal em cão macho, da raça Shih-tzu, de quatro anos de idade. A- Ginecomastia; B- Rarefação pilosa e hiperpigmentação em face caudal dos membros pélvicos; C- Prepúcio pendular; D- Rarefação pilosa em região lombossacral.

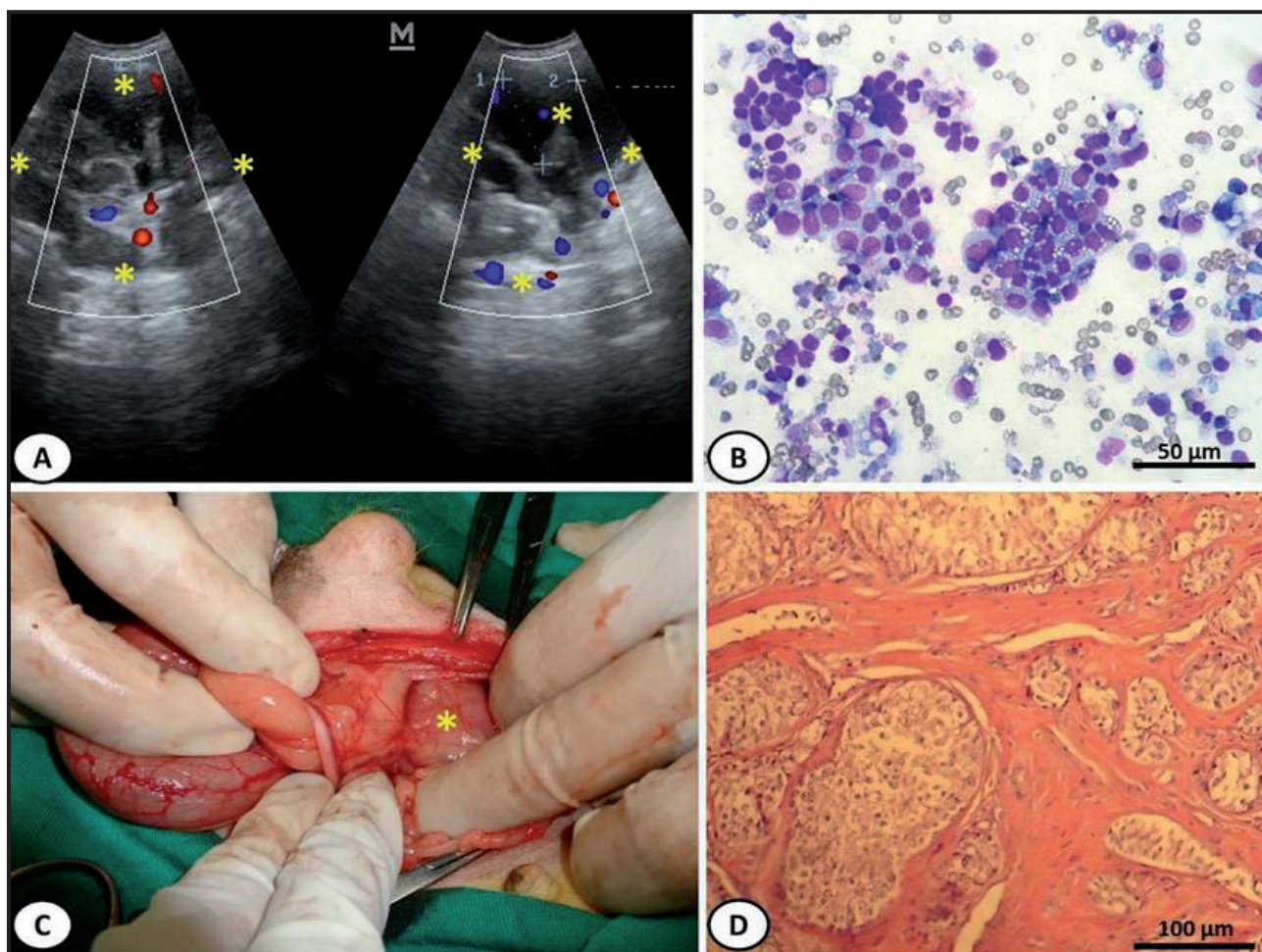


Figura 2. Achados laboratoriais e cirúrgicos em paciente canino, macho, da raça Shih-tzu, de quatro anos de idade, acometido por sertolioma intra-abdominal. A- Imagem ultrassonográfica, evidenciando estruturas de contornos regulares e arredondadas (delimitação pelos asteriscos), sugestivas de testículo ectópico neoplásico; B- Fotomicrografia citológica elucidando a presença de elementos celulares indicativos de sertolioma [objetiva 40x, coloração panótico rápido]; C- Neoformação, em testículo esquerdo intra-abdominal (asterisco), *in situ*, em período trans-operatório, demonstrando aumento de suas dimensões e completa aderência a estruturas adjacentes; D- Fotomicrografia histopatológica evidenciando características tissulares indicativas de sertolioma [objetiva 20x, coloração hematoxilina e eosina].

É importante ressaltar que caninos com testículos ectópicos tendem a desenvolver neoplasias testiculares em idade mais antecipada [3]. Esse fato exalta a importância de o clínico veterinário orientar os tutores de animais jovens, acometidos pelo criptorquidismo, a realizarem a orquiectomia de modo precoce. Além dessa predisposição etária para o desenvolvimento de tumores testiculares, ainda existe a possibilidade de complicações futuras pela presença de uma neoplasia em testículo ectópico, como produção excessiva de hormônio estrogênico, ação compressiva (e/ou aderências) em estruturas/vísceras adjacentes, e o risco para metástases a distância [10,18]. Caso tais recomendações tivessem sido adotadas para o paciente em questão, o desfecho clínico-cirúrgico provavelmente possuiria outro direcionamento, com grandes possibilidades de êxito.

O distúrbio do crescimento no testículo direito do canino em evidência é atribuído ao fato de que a

inibição da retroalimentação negativa sobre a secreção hipotalâmica e hipofisária dos hormônios liberador de gonadotrofina, luteinizante e/ou folículo estimulante, leva a atrofia do testículo não neoplásico [5].

A determinação sérica do 17β -estradiol (esteróide sexual mais comumente medido), em indivíduos que apresentam características clínicas de feminilização relacionadas ao TCS, é uma proposta antiga, por acreditar-se que esta neoplasia aumenta a produção de estradiol. Porém muitas vezes a análise deste hormônio pode ser inconclusiva, tendo em vista as grandes variações entre os indivíduos portadores de TCS [11]. Já foi verificado que a concentração do estradiol pode estar normal mesmo em cães afetados pelo sertolioma [1]. Recentemente foi proposta a investigação de um novo biomarcador, o hormônio anti-mülleriano, já conhecido em humanos como marcador específico para TCS, onde atualmente parece ser promissor para

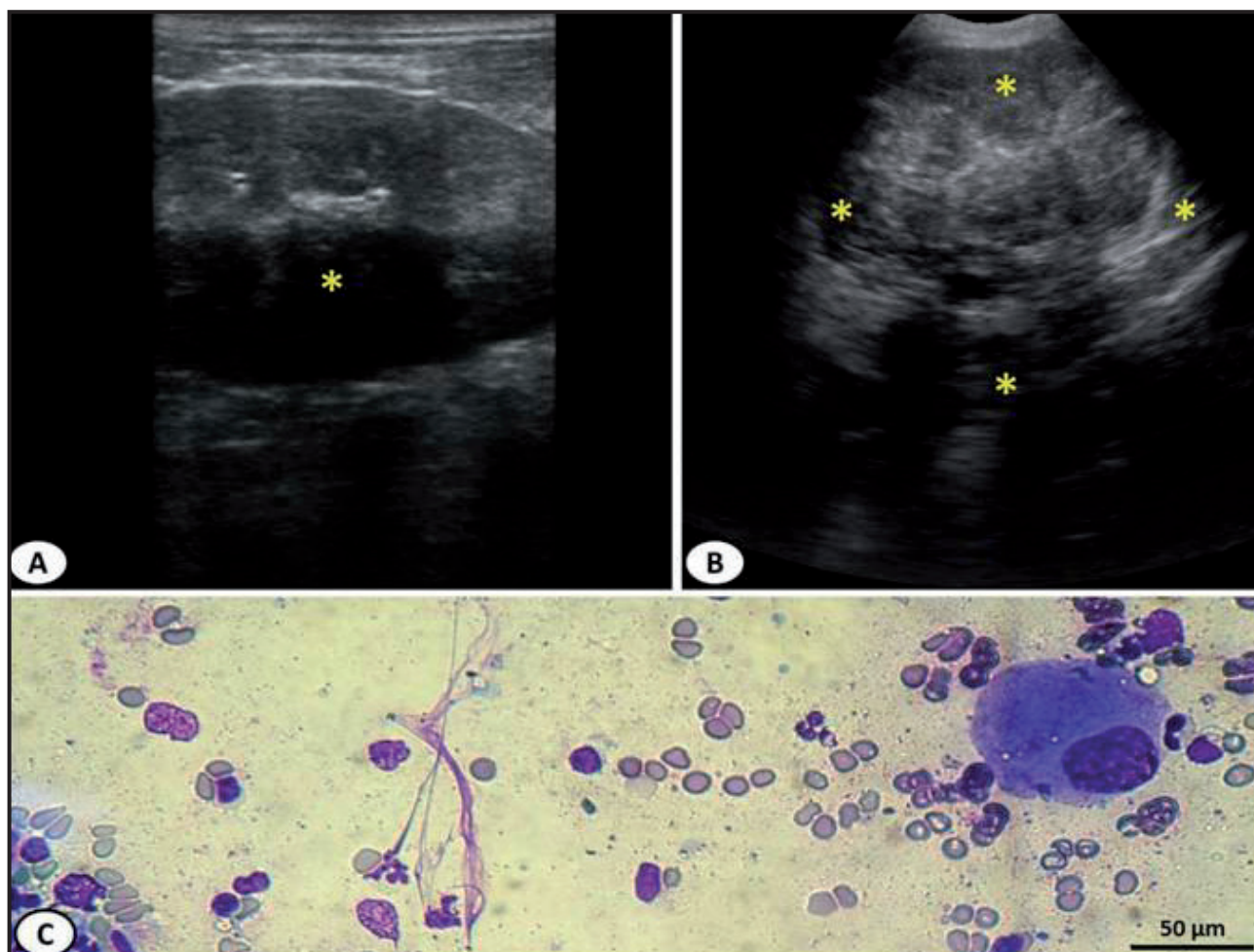


Figura 3. Achados laboratoriais em paciente canino, macho, da raça Shih-tzu, de quatro anos de idade, acometido por sertolioma intra-abdominal. As imagens foram obtidas após quatro meses do diagnóstico definitivo. A- Imagem ultrassonográfica do rim esquerdo, sugerindo a ocorrência de hidronefroze (asterisco evidenciando dilatação da pelve renal); B- Imagem ultrassonográfica do sertolioma intra-abdominal (delimitação pelos asteriscos), com evidência de crescimento neoplásico; C- Fotomicrografia citológica da medula óssea exibindo características típicas de hipoplasia medular [objetiva 40x, coloração panótico rápido].

o diagnóstico de sertolioma em cães [9]. Em virtude da indisponibilidade comercial desse último exame e das limitações diagnósticas dos valores do estradiol sérico, tais provas laboratoriais não foram cogitadas na abordagem do paciente discutido.

O hiperestrogenismo secundário ao sertolioma pode gerar sinais dermatológicos como alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentação difusa nas áreas alopécicas ou em forma de melanose macular na região ventral, além de dermatose prepucial linear [6]. Tais achados possuíram similaridade com o cão relatado. Essas alterações tegumentares são consideradas por Miller *et al.* [14] e Gross *et al.* [8], como causadas pelos esteroides sexuais que têm afinidade pelos folículos pilosos primários, ocasionando inicialmente a perda dos pelos primários. A mudança da cor da pelagem é decorrente pela ação direta dos hormônios sexuais na produção e transferência da melanina. No animal descrito, o tropismo das lesões dermatológicas para

sítios específicos da superfície tegumentar tem como justificativa o fato de que na espécie canina, há maior concentração de receptores para hormônios sexuais esteroidais na pele das regiões dos flancos, face caudal dos membros pélvicos e períneo [11]. O excesso de estrógeno na circulação sanguínea também predispõe a alterações hematológicas, como anemia arregenerativa, leucopenia e/ou trombocitopenia, bem como hipoplasia medular, uma vez que a produção estrogênica pelo testículo neoplásico tem ação mielotóxica [16]. No presente trabalho considerou-se a ocorrência do hiperestrogenismo como uma síndrome paraneoplásica, secundária ao sertolioma intra-abdominal, com compatibilidade para as principais manifestações clínicas e laboratoriais descritas na bibliografia. Para essa síndrome é reportada uma taxa de ocorrência de 24 a 57% dentre os cães afetados por TCS, podendo atingir um percentual de até 70% quando o testículo neoplásico é localizado no abdômen [3,16].

Os testículos neoplásicos retidos na cavidade abdominal podem predispor a possíveis complicações ao longo do tempo, como torções testiculares [15]. No caso em explanação, embora não tenha ocorrido rotação gonádica, outras intercorrências vieram a ter relevância. A aderência do sertolioma intra-cavitário à aorta abdominal e veia cava caudal, impossibilitou a completa excisão cirúrgica, com provável prejuízo no padrão circulatório do animal. A expansão neoplásica ocasionou compressão dos canalículos biliares e do ureter esquerdo, o que explicou, respectivamente, a hiperfosfatemia e o acréscimo sérico dos azotos (conjuntamente com as alterações imaginológicas do rim esquerdo). De forma similar ao canino em descrição, Withers *et al.* [18], relataram um caso de TCS invasivo e intra-abdominal, no qual também não foi possível a remoção cirúrgica devido a proximidade com os ureteres e rins, onde a persistência na execução do procedimento poderia causar potenciais danos a tais estruturas.

Em um estudo utilizando a citologia como ferramenta diagnóstica para as neoplasias testiculares, constatou-se que a técnica foi conclusiva em 94,4 % dos animais analisados. Para o sertolioma, a sensibilidade foi de 88% e a especificidade de 100%, demonstrando que a análise citológica é um método de diagnóstico confiável para ser utilizada em animais sob suspeita de TCS [13].

Para o presente relato, o exame citológico foi de extrema relevância, uma vez que serviu como forma de triagem para a definição da origem neoplásica da massa intra-abdominal. Os achados citopatológicos detectados foram condizentes com as observações de Valente *et al.* [17], que constataram para o sertolioma, uma intensa concentração de células redondas com moderada relação núcleo/citoplasma, associada a anisocitose e anisocariose.

A quimioterapia pode ser uma modalidade terapêutica indicada, embora a cirurgia seja curativa

na maioria dos casos e com bom prognóstico quando não há evidência de mielotoxicidade e metástases a distância [4]. Se forem observados processos metastáticos (ou ainda em situações de excisão cirúrgica incompleta), indica-se o uso da cisplatina na dose de 60 a 70 mg/m², via intravenosa, em intervalos de 21 dias, de 3 a 6 infusões [3]. Este fármaco foi avaliado em apenas três cães com tumores testiculares agressivos, com taxa de sobrevida variando de 5 a 31 meses [4]. Logo, os exíguos estudos relacionados à terapia antineoplásica para os tumores testiculares justificou a decisão do tutor, do cão descrito, em não aderir a tratamentos adjuvantes. O uso do carbonato de lítio para a hipoplasia medular induzida por estrógeno tem sido descrito na literatura. Porém os mecanismos que levam esta medicação a estimular a divisão de células-tronco pluripotentes são desconhecidos, além disso, concentrações séricas do lítio devem ser mensuradas já que pode induzir a nefrotoxicidade [16]. Assim, em virtude de tal risco, associado ao acesso restrito para a medicação, tornou-se inviável tal indicação terapêutica para o animal em discussão.

Diante do exposto, pode-se concluir que o sertolioma intra-abdominal pode culminar em situações de menor gravidade, como manifestações dermatológicas associadas à síndrome paraneoplásica. Todavia também é passível de ocasionar danos orgânicos críticos e irreversíveis, como hipoplasia medular além de severa compressão de órgãos intracavitários, nas circunstâncias em que a excisão cirúrgica torna-se impossibilitada pelas dimensões neoplásicas. Portanto, sugere-se que a orquiectomia das gônadas ectópicas do macho canino seja executada de modo precoce, no sentido de prevenir posteriores repercussões locais e sistêmicas, por vezes, de cunho irreparável.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Bond R. 2009. Investigação de alopecia simétrica em cães. In: Mooney C.T. & Peterson M.E. (Eds). *Manual de endocrinologia canina e felina*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.69-78.
- 2 Ciaputa R., Nowak M., Kielbowicz M., Antończyk A., Błasiak K. & Madej J.A. 2012. Seminoma, sertolioma, and leydigoma in dogs: clinical and morphological correlations. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. 56(3): 361-367.
- 3 Daleck C.R., Souza F.F., Martins M.I.M. & De Nardi A.B. 2016. Neoplasias do sistema reprodutivo masculino. In: Daleck C.R. & De Nardi A.B. (Eds). *Oncologia em cães e gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.813-835.

- 4 **Dhaliwal R.S., Kitchell B.E., Knight B.L. & Schmidt B.R. 1999.** Treatment of aggressive testicular tumors in four dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 35(4): 311-318.
- 5 **Feldman E.C. & Nelson R.W. 2007.** *Endocrinología y reproducción canina y felina*. 3.ed. Buenos Aires: Intermédica, 1218p.
- 6 **Frank L.A. 2006.** Comparative dermatology - canine endocrine dermatoses. *Clinics in Dermatology*. 24(4): 317-325.
- 7 **Grieco V., Riccardi E., Greppiy G.F., Teruzzi F., Iermanò V. & Finazzi M. 2008.** Canine testicular tumours: a study on 232 dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 138(2-3): 86-89.
- 8 **Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2009.** *Doenças de pele do cão e do gato - diagnóstico clínico e histopatológico*. 2.ed. São Paulo: Roca, 889p.
- 9 **Holst B.S. & Dreimanis U. 2015.** Anti-Müllerian hormone: a potentially useful biomarker for the diagnosis of canine Sertoli cell tumours. *BMC Veterinary Research*. 11: 166.
- 10 **Hong S., Lee H., Han S. & Kim O. 2011.** Spontaneous Sertoli cell tumor with cryptorchism in a beagle dog. *Laboratory Animal Research*. 27(2): 177-178.
- 11 **Jericó M.M. 2016.** Dermatoses relacionadas aos hormônios gonadais. In: Larsson C.E. & Lucas R. (Eds). *Tratado de Medicina Externa - Dermatologia Veterinária*. São Caetano do Sul: Interbook, pp.599-610.
- 12 **Lopes, M.D. & Volpato R. 2015.** Principais doenças do trato reprodutivo de cães. In: Jericó M.M., Andrade-Neto J.P. & Kogika M.M. (Eds). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.3679-3711.
- 13 **Masserdotti C., Bonfanti U., De Lorenzi D., Tranquillo M. & Zanetti O. 2005.** Cytologic features of testicular tumours in dog. *Journal of Veterinary Medicine*. 52(7): 339-346.
- 14 **Miller W.H., Griffin C.E. & Campbell K.L. 2013.** *Muller & Kirk's - Small animal dermatology*. 7th edn. St. Louis: Elsevier, 938p.
- 15 **Quartuccio M., Marino G., Garufi G., Cristarella S. & Zanghì A. 2012.** Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *Journal Veterinary Science*. 13(2): 207-209.
- 16 **Sanpera N., Masot N., Janer M., Romeo C. & De Pedro R. 2002.** Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. *Journal of Small Animal Practice*. 43(8): 365-369.
- 17 **Valente P.C.L.G., Couto R.M., Gamba C.O., Vasconcelos A.V., Leme F.O.P., Ecco R. & Paes P.R.O. 2017.** Bone marrow bi-hypoplasia in a dog with a sertoli cell tumor. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 69(1): 95-100.
- 18 **Withers S.S., Lawson C.M., Burton A.G., Rebhun R.B. & Steffey M.A. 2016.** Management of an invasive and metastatic Sertoli cell tumor with associated myelotoxicosis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*. 57(3): 299-304.